

優力柔注射劑  
Neuronox Injection

本藥限由醫生使用

衛部菌疫輸字第 001152 號

**警語：毒素作用遠端擴散**

Neuronox 與所有肉毒桿菌毒素產品的效果都有可能從注射部位擴散，造成和肉毒桿菌毒素作用相符的症狀。曾有於注射後數小時至數週內出現這些症狀的通報。症狀可能包括虛弱、肌肉無力、複視、視覺模糊、眼瞼下垂、吞嚥或發聲困難、呼吸困難等。吞嚥困難及呼吸困難可能危及生命，且曾發生死亡案例。有潛在疾病導致可能發生這些症狀的病人須謹慎使用。Neuronox 未核准用於治療皺眉紋以外的病症 [參見警語及注意事項 5.2]

**包裝：100 單位/瓶**

**1. 適應症**

暫時改善因皺眉肌及(或)鼻眉肌活動造成的中度至重度皺眉紋外觀。

**2. 用法用量**

**2.1. 安全使用說明**

Neuronox 注射劑的效價單位對所採用的製備方法及分析分法具有特異性。不可與其他肉毒桿菌毒素產品製劑替換使用，因此 Neuronox 的生物活性單位，不可與以任何其他特定分析法進行評估的其他任何肉毒桿菌毒素產品進行比較或單位轉換。應遵守適應症指定的劑量與投藥建議。

尚未於臨床評估使用 Neuronox 超過每 3 個月一次的安全性及有效性。

Neuronox 的安全且有效使用方法受正確儲存藥品、選擇正確劑量，以及採取正確備製與投藥技巧影響。投予 Neuronox 的醫師必須了解治療部位的相關神經肌肉及結構解剖學，以及因過去手術程序及疾病造成的解剖學變化。

**2.2. 備製與稀釋技巧**

進行注射前，每瓶凍晶 Neuronox 僅可以無菌、不含防腐劑的 0.9% 氯化鈉注射液進行備製。以適當尺寸的針筒抽出正確容量的稀釋液 (見表 1)，再緩慢將稀釋液注入藥瓶內。若無法利用真空將稀釋劑推入藥瓶內，丟棄藥瓶。以旋轉藥瓶的方式輕輕混合 Neuronox 與稀釋液。Neuronox 應於備製後 24 小時內投藥。這段期間，尚未使用的 Neuronox 備製液應儲存於冰箱內 (2° 至 8°C) 最多 24 小時。本品和稀釋液皆不含防腐劑，稀釋後僅供單次抽取，抽取後瓶內剩餘未用的部分應丟棄。

表 1、Neuronox 藥瓶(100 單位)稀釋方法

稀釋液*至 100 單位藥 瓶	取得每 0.1 mL 劑量單位
2.5 毫升	4.0 單位

\*不含防腐劑的 0.9%氯化鈉注射液

Neuronox 針劑的備製方法為以適當尺寸的無菌針筒，抽出稍微超過預定劑量且正確備製的肉毒桿菌素。針筒連接至適當的注射針頭，並排出針筒內的氣泡。應確認針頭順暢未阻塞。每次使用時，應利用新的無菌針頭與針筒插入藥瓶抽出 Neuronox。

備製完成的 Neuronox 應為透明、無色且無顆粒物質。投藥前以及可清楚看見溶液及容器時，應以目測方式檢查是否含有顆粒物質與變色現象。

### 2.3. 上半臉部紋路

#### 皺眉紋

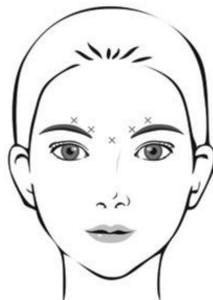
臉部皺眉紋的造成原因為皺眉肌(corrugator muscle)與眼輪匝肌(orbicularis oculi)活動。這些肌肉會將眉毛往內側移動，鼻眉肌(procerus muscle)與降眉肌(depressor supercilii)會將眉毛往下拉。這會形成皺眉。每個人的肌肉部位、大小及使用狀況差異甚大。

為了降低眼瞼下垂併發症，應遵守下列步驟：

- 避免於提上眼瞼肌(levator palpebrae superioris)附近進行注射，尤其是降眉肌群較大的病人。
- 皺眉肌外側注射位置應在眼窩骨緣(bony supraorbital ridge)上方至少 1 公分。
- 確認注射容量/劑量正確，並儘可能注射最低劑量。
- 不可將毒素注射於眉心(central eyebrow)上方 1 公分內。

於 5 處肌肉內各注射 4 個單位的 Neuronox 備製液，每條皺眉肌各 2 個部位，鼻眉肌 1 個部位，共 20 個單位(見圖 1)。

圖 1、皺眉紋注射部位



### 3. 劑型與單位含量

注射劑：無菌 100 單位凍晶粉末，包裝於單劑玻璃藥瓶，使用前僅可以無菌、不含防腐劑之 0.9%氯化鈉注射液進行備製。

#### 4. 禁忌

##### 4.1. 已知對肉毒桿菌毒素過敏

**Neuronox** 禁止用於對任何肉毒桿菌毒素製劑過敏或對任何配方內成分過敏的病人。

##### 4.2. 注射部位感染

**Neuronox** 禁止用於預定注射部位出現感染時。

#### 5. 警語及注意事項

##### 5.1. 肉毒桿菌毒素產品不可替換使用

**Neuronox** 注射劑的效價單位對所採用的製備方法及分析分法具有特異性。不可與其他肉毒桿菌毒素產品製劑替換使用，因此 **Neuronox** 的生物活性單位，不可與以任何其他特定分析法進行評估的其他任何肉毒桿菌毒素產品進行比較或單位轉換。

##### 5.2. 毒素作用擴散

其他已核准之肉毒桿菌毒素的上市後安全性數據顯示，在某些情況下，肉毒桿菌毒素作用可能會影響局部注射部位以外的地方。其症狀與肉毒桿菌毒素的作用機制相符，且可能包含無力、全身肌肉無力、複視、眼瞼下垂、吞嚥困難、發音困難、構音障礙、尿失禁，以及呼吸困難。曾通報於注射後數小時至數週內出現這些症狀。吞嚥困難與呼吸困難可能危及生命，且曾發生毒素擴散造成死亡的案例。

##### 5.3. 非核准用途之嚴重不良反應

其他肉毒桿菌毒素針劑之治療曾發生嚴重不良反應，包括嚴重無力、吞嚥困難以及吸入性肺炎，其中部分嚴重反應曾造成致命結果。在這些案例中，不良反應不一定與毒素遠端擴散有關，亦可能肇因於注射肉毒桿菌毒素於注射部位及/或周圍結構所造成。在數個案例中，病人原本即患有吞嚥困難或其他重大失能。目前尚未證實以非核准用途使用 **Neuronox** 的安全性及有效性。

##### 5.4. 過敏反應

其他已核准的肉毒桿菌毒素曾通報嚴重及/或立即過敏反應。這些反應包括全身性過敏性反應、血清病、蕁麻疹、軟組織水腫及呼吸困難。若發生這類反應，應停止繼續注射 **Neuronox** 並立刻提供適當藥物治療。

##### 5.5. 心血管系統

投予 **Neuronox** 後曾通報心血管系統不良事件，包括心律不整與高血壓。部分病人有風險因子，包括既有心血管疾病。對既有心血管疾病病人投藥時應小心。

#### 5.6. 對既有神經肌肉疾病的病人，增加其發生具臨床意義的風險

對患有周邊運動神經病變疾病、肌萎縮性脊髓側索硬化症或神經肌肉接合處疾病(例如重肌無力症或 Lambert-Eaton 肌無力症)的病人投予肉毒桿菌毒素時，應小心監測。已知或未發現患有神經肌肉疾病或神經肌肉結合處疾病的病人，因治療劑量之 Neuronox 發生具臨床意義的副作用之風險較高，包括全身肌肉無力、複視、眼瞼下垂、發音困難、構音障礙、嚴重吞嚥困難以及呼吸障礙。

#### 5.7. 注射部位既有狀況

於預定注射部位發炎、眼瞼下垂或欲治療之肌肉嚴重無力或萎縮時進行 Neuronox 治療應特別謹慎。

#### 5.8. 人類白蛋白與病毒疾病傳播

本產品含有白蛋白，這是一種人類血液衍生物。有鑑於有效的捐贈者篩檢及產品製造過程，本產品傳播病毒疾病與變種庫賈氏病 (variant Creutzfeldt-Jakob disease, vCJD) 的風險極低。理論上產品有傳播庫賈氏疾病 (Creutzfeldt-Jakob disease, CJD) 的風險，但若實際具有此風險，其傳播風險也極低。已核准之白蛋白或其他核准產品內的白蛋白均未通報過病毒疾病、CJD 或 vCJD 傳播案例。

### 6. 不良反應

下列 Neuronox 針劑的不良反應於其他標籤段落進行進一步討論：

- 毒素作用擴散[見警語及注意事項(5.2)]
- 未核准用途嚴重不良反應[見警語及注意事項(5.3)]
- 過敏反應[見禁忌(5.1)與警語及注意事項(5.4)]
- 既有神經肌肉疾病的臨床顯著影響風險增加[見警語及注意事項(5.6)]

#### 6.1. 臨床試驗經驗

由於臨床試驗於各種不同條件下進行，因此於其中一項藥物臨床試驗內觀察到的不良反應發生率，無法直接與另一項藥物臨床試驗的發生率進行比較，且可能無法反應臨床實務觀察到的發生率。

整體來說，注射 Neuronox 後第一週內發生的不良反應(通常為短暫性)，可能會維持數個月或更久。藥物注射可能會造成局部疼痛、感染、發炎、觸痛、腫脹、紅斑，以及/或出血/瘀血。接受其他已核准的肉毒桿菌毒素治療後，曾通報與類流感症狀(例如噁心、發燒、肌肉痛)相關的症狀。與針頭有關的疼痛及/或焦慮可能會引發血管迷走神經反應(包括昏厥、低血壓)，且可能需要進行適當藥物治療。

注射肌肉局部無力為肉毒桿菌毒素的預期藥理作用。但毒素擴散可能會導致周圍肌肉無力。

本品僅有單次使用經驗，重複施打之療效與安全性尚未確認。

### 皺眉紋(台灣)

一項隨機分配、雙盲、活性對照、第 3 期臨床試驗中，共納入 136 位 20~65 歲的病人，並接受 20 個單位的 Neuronox 或其他肉毒桿菌毒素治療皺眉紋。Neuronox 組發生至少一件不良事件的病人比例為 46.38%，對照組為 40.30%。

下列為臨床試驗期間發生的藥物不良反應(ADR)：Neuronox 組分別有 1.45% (1/69 位受試者、1 件案例)受試者發生「眼瞼下垂」、「近視」、「注射部位不適」與「頭暈」；對照組分別有 1.49%受試者(1/67 位受試者、1 件案例)發生「眼瞼下垂」與「頭暈」。

表 2、台灣雙盲、活性對照、第 3 期臨床試驗的藥物不良反應

SOC / PT	Neuronox 組 (N = 69)	對照組 (N = 67)
眼睛疾病		
眼瞼下垂	1 (1.45%)	1 (1.49%)
近視	1 (1.45%)	-
一般病情表現和用藥部位病況		
注射部位不適	1 (1.45%)	-
神經系統疾病		
頭暈	1 (1.45%)	1 (1.49%)

### 皺眉紋(韓國)

一項隨機分配、雙盲、活性對照、第 3 期臨床試驗中，共納入 313 位 20~65 歲的病人，並接受 20 個單位的 Neuronox 或其他肉毒桿菌毒素治療皺眉紋。Neuronox 組發生至少一件不良事件的病人比例為 26.92%，對照組為 22.29%。

Neuronox 組最常見的藥物不良反應為眼瞼下垂。表 3 為治療後通報的藥物不良反應。

表 3、韓國雙盲、活性對照、第 3 期臨床試驗的藥物不良反應

SOC / PT	Neuronox 組 (N = 156)	對照組 (N = 157)
眼睛疾病		
眼瞼下垂	5 (3.21%)	3 (1.91%)
結膜炎	1 (0.64%)	-
眼睛乾燥	1 (0.64%)	-
眼外肌病	1 (0.64%)	4 (2.55%)
眼睛疼痛	1 (0.64%)	-
眼瞼疾病	1 (0.64%)	1 (0.64%)
眼瞼水腫	1 (0.64%)	-
視力模糊	1 (0.64%)	-
一般病情表現和用藥部位病況		
注射部位不適	1 (0.64%)	-
注射部位搔癢	1 (0.64%)	-

局部腫脹	1 (0.64%)	1 (0.64%)
臉部水腫	-	1 (0.64%)
皮膚與皮下組織疾病		
眼周水腫	1 (0.64%)	-
搔癢	-	1 (0.64%)
腸胃道疾病		
牙齒敏感	-	1 (0.64%)
感染與寄生蟲		
咽炎	-	1 (0.64%)
肌肉骨骼與結締組織疾病		
脊柱狹窄		- 1 (0.64%)
精神疾病		
失眠	1 (0.64%)	
腎臟與泌尿疾病		
尿道分泌物	1 (0.64%)	
呼吸、胸腔與縱膈疾病		
咳嗽	1 (0.64%)	
濕咳	1 (0.64%)	

## 6.2. 免疫原性

與所有治療蛋白質一樣，本產品可能造成免疫原性。抗體的發生率極為依賴分析的敏感度與特异性。此外，分析法觀察到的陽性抗體發生率(包括中和抗體)可能受多項因子影響，包括分析方法、檢體處理方法、檢體收集時間點、併用藥物以及潛在疾病。基於以上原因，將以下試驗的 Neuronox 抗體發生率與其他試驗或其他產品的抗體發生率進行比較，可能會造成誤導。肉毒桿菌毒素治療可能會導致形成中和抗體，這可能會對毒素的生物活性造成去活性作用，進而降低後續治療的療效。

皺眉紋試驗中，對 100 位接受 Neuronox 或另一種肉毒桿菌毒素的受試者進行免疫原性檢查。所有 100 位於基期(第 1 次回診)接受免疫原性檢查受試者的檢查結果均為陰性。98 位於試驗結束回診(第 5 次回診)接受免疫原性檢查受試者的檢查結果均為陰性，不包含 2 位退出的受試者。

目前無法說明中和抗體形成的關鍵因子。部分試驗結果顯示，肉毒桿菌毒素注射頻率較高或劑量較高的抗體形成發生率可能會增加。可透過儘可能延長注射間隔與注射最低有效劑量，降低抗體形成的可能性。

## 6.3. 上市後經驗

### 皺眉紋

韓國曾對 812 位中度至重度皺眉紋病人進行 4 年上市後監督。結果發現不良事件發生率為 1.6% (13/812, 14 件案例)，其中 0.49% (4/812, 5 件案例)的

案例無法排除藥物為致病原因。頭痛 0.25% (2/812, 2 件案例)、眼睛痛、注射部位搔癢、注射部位皮疹 0.12% (1/812, 1 件案例)為通報之不良反應。未通報嚴重不良事件或嚴重不良反應。

非預期不良事件發生率為 0.74% (6/812, 6 件案例): 乾癬、帶狀皰疹、咳嗽、注射部位皮疹、靜脈炎、消化性潰瘍 0.12% (1/812, 1 件案例)。非預期不良反應發生率為 0.12% (1/812, 1 件案例): 注射部位皮疹 0.12% (1/812, 1 件案例)。未通報嚴重非預期不良事件或可疑非預期嚴重不良反應。

將本藥物的上市後監督安全性數據及自發案例通報，與所有韓國核准上市藥物的其他安全性數據進行比較，以評估與所有其他藥物數據的統計相關性。未有較多不良事件被通報。

## 7. 藥物交互作用

目前未進行 Neuronox 針劑的正式藥物交互作用試驗。基於可能存在的風險，有必要考量某些藥物交互作用的可能性。

**7.1. 氨基糖苷類抗生素(Aminoglycosides)與其他干擾神經肌肉傳導作用的藥物**  
應謹慎併用 Neuronox 與 aminoglycosides 類抗生素或其他干擾神經肌肉傳導作用的藥物(例如:箭毒類神經肌肉阻斷劑, curare-like compounds), 因為可能會強化毒素作用。

### 7.2. 抗膽鹼藥物

於注射 Neuronox 後使用抗膽鹼藥物可能會強化全身性抗膽鹼作用。

### 7.3. 其他肉毒桿菌毒素產品

目前並不清楚同時或於數個月內投予不同肉毒桿菌神經毒素產品的效果。於前次注射肉毒桿菌毒素的作用消退前, 投予另一種肉毒桿菌毒素可能會導致嚴重神經肌肉無力惡化。

### 7.4. 肌肉鬆弛劑

於注射 Neuronox 前或後使用肌肉鬆弛劑可能會導致嚴重無力惡化。

## 8. 用於特定族群

### 8.1. 懷孕

#### 風險摘要

目前無有關懷孕女性使用 Neuronox 之發育風險的相關試驗或適當上市後監督數據。在其他已核准的肉毒桿菌毒素動物試驗中, 於懷孕期間投予臨床相關劑量之肉毒桿菌毒素, 會對胎兒生長造成不良作用(胎兒體重下降及骨骼骨化), 而此為母體毒性所引起。

#### 數據

#### 動物數據

於器官形成期(孕期第 6 及 13 天)對懷孕大鼠進行兩次 Neuronox (4、8、12 單位/kg)肌肉注射時, 於 12 單位/kg 以上劑量觀察到胎兒體重與胎盤重量下降, 但未觀察到胎兒輪廓異常。

## 8.2. 授乳

### 風險摘要

目前無有關 Neuronox 分泌至人類或動物乳汁、對哺乳嬰兒影響、或對泌乳量影響的資料。應同時考量哺乳的發育及健康優點，與母親對 Neuronox 的臨床需求，以及 Neuronox 或既有母體狀況對哺乳嬰兒的任何潛在不良影響。

## 8.3. 用於兒童

### 皺眉紋

目前尚未證實用於 20 歲以下兒童病人的安全性與療效。

## 8.4. 用於老年人

老年病人的臨床證據不足。

## 9. 用藥過量

注射過量 Neuronox 針劑可能會造成神經肌肉無力與各種症狀。

注射後可能不會立刻發生用藥過量的症狀。若不小心注射或口服本產品，或懷疑用藥過量，應對病人進行數週醫療監測，觀察是否出現全身肌肉無力的徵兆及症狀，這可能發生於注射部位附近或遠處[見注意事項(6.2, 6.6)]。這些病人應接受進一步醫療評估並立即提供適當藥物治療，這可能包括住院。

若口咽及食道的肌肉組織受到影響，可能會發生吸入(aspiration)現象，引發吸入性肺炎。若呼吸肌肉癱瘓或嚴重無力，可能必須進行插管與輔助呼吸直到肌肉復原為止。支持照護可能包含需進行氣管切開術及/或延長使用機械式呼吸輔助，以及其他一般支持照護。

若發生藥物過量，肉毒桿菌毒素的抗毒素無法立即逆轉在投予抗毒素時已發生的肉毒桿菌毒素作用。

## 10. 說明

Neuronox 為無菌、凍晶、純化 A 型肉毒桿菌毒素，由 A 型肉毒桿菌霍爾株發酵所製成，用於肌肉內、膀胱內以及皮內注射用途。本產品透過透析與一系列酸沉澱作用純化，取得含有神經毒素與多種輔助蛋白的複合物。

一單位(U)Neuronox 相當於小鼠腹腔注射，所得致死劑量中間計算值(LD50)。

每瓶 Neuronox 針劑含無菌、真空乾燥且不含防腐劑 100 單位 A 型肉毒桿菌神經毒素複合物、0.5 mg 人類血清白蛋白以及 0.9 mg 氯化鈉。

## 11. 臨床藥理學

### 11.1. 作用機制

Neuronox 可阻斷神經肌肉傳導作用，透過與運動或自律神經末梢的接受器位置結合，進入神經末梢並抑制釋放乙醯膽鹼。此抑制作用發生於神經毒素剪斷 SNAP-25 時，這是神經末端內囊泡成功對接與釋放乙醯膽鹼的關鍵蛋白質。於肌肉內注射治療劑量時，Neuronox 會對肌肉造成部分化學性去神經效應，局部降低肌肉活動。此外，肌肉可能會萎縮、可能發生軸突生長，也可能形成接

合處外乙醯膽鹼受體。證據顯示可能會出現肌肉神經再極化，因此可逐漸逆轉 Neuronox 造成的肌肉去神經效應。

皮內注射時，Neuronox 會導致汗腺產生暫時性的化學性去神經效應，局部降低出汗狀況。

進行膀胱內注射後，Neuronox 會透過抑制乙醯膽鹼釋放，影響逼尿肌活動的傳出路徑。

## 11.2. 藥物藥效學

目前未進行 Neuronox 針劑的正式藥物藥效學試驗。

## 11.3. 藥物動力學

使用目前的分析技術無法於肌肉內注射建議劑量後，偵測周邊血液內的 Neuronox。

## 12. 非臨床毒理學

### 12.1. 致癌性、致突變性、生育力損害

#### 致癌性

目前尚未進行相關試驗評估 Neuronox 的致癌性。

#### 致突變性

目前尚未進行 Neuronox 的基因毒性試驗。

#### 生育力損害

在一項以大鼠所進行的生育力及早期胚胎發育研究中，於公鼠交配前 9 週和母鼠交配前 2 週開始分別以每三週和每兩週肌肉注射一劑的方式投與 5 劑和 2 劑的 Neuronox(4、8 或 12 單位/kg)。結果並未發現明顯的交配能力或生育力方面的影響。

## 13. 臨床試驗

### 13.1. 皺眉紋(台灣)

於台灣進行相同設計的隨機分配、多中心、雙盲、活性對照、第 3 期試驗，評估 Neuronox 用於短暫改善中度至重度臉部皺眉紋外觀效果。試驗納入用力皺眉時皺眉紋至少為中度嚴重程度的成人病人(20 至 65 歲)。受試者若有臉部神經癱瘓或眼瞼下垂症狀病史、曾治療眉間部位(包括額頭)，例如臉部拉皮與永久性植入物或有疤痕，導致可能影響治療結果，則不得參與試驗。無法以物理方法達到皺眉紋顯著改善效果的病人，亦不得參與試驗，因為即使用手也無法撫平紋路。

受試者接受單次 Neuronox (N = 65)或對照肉毒桿菌素(N = 66)治療。Neuronox 組的中位數年齡為 49 歲，對照組為 47 歲。大部分受試者為女性(Neuronox 組 78.46%、對照組 81.82%)。基期時，受試者皺眉紋嚴重度為 2 分(Neuronox 組 52.31%，對照組 50.00%)或 3 分(Neuronox 組 47.69%，對照組 50.00%)。

兩個 4 單位治療組劑量/注射部位的注射容量為 0.1 mL/注射部位。受試者於 5 個部位進行肌肉內注射，鼻眉肌 1 個部位，皺眉肌各 2 個部位，兩治療組的總

劑量均為 20 單位。

主要療效指標為注射後 4 週試驗主持人對用力皺眉的皺眉紋嚴重度評分結果。針對試驗主持人評分，採用 4 分評分量表(0 = 無，3 = 嚴重)，反應者以嚴重度 0 分或 1 分進行定義。表 5 為試驗結果。

表 5、用力皺眉的皺眉紋嚴重度試驗主持人評估—台灣反應者比例(嚴重度為零或輕度的受試者%與人數)

週	Neuronox N = 62 N (%)	對照藥物 N = 63 N (%)	差異(95% CI)
4	55 (88.71%)	58 (92.06%)	-3.35 (-13.68, 6.97)

### 13.2. 皺眉紋(韓國)

於韓國進行相同設計的隨機分配、多中心、雙盲、活性對照、第 3 期試驗，評估 Neuronox 用於短暫改善中度至重度臉部皺眉紋外觀效果。試驗納入用力皺眉時皺眉紋至少為中度嚴重程度的成人病人(20 至 65 歲)。受試者若有臉部神經癱瘓或眼瞼下垂症狀病史、曾治療眉間部位(包括額頭)，例如臉部拉皮與永久性植入物或有疤痕，導致可能影響治療結果，則不得參與試驗。無法以物理方法達到皺眉紋顯著改善效果的病人，亦不得參與試驗，因為即使用手也無法撫平紋路。服用抗凝血劑的病人將排出試驗並且應小心注射。

受試者接受單次 Neuronox (N = 156)或對照肉毒桿菌素(N = 157)治療。Neuronox 組的中位數年齡為 49 歲，對照組為 48 歲。大部分受試者為女性(Neuronox 組 85.99%、對照組 78.98%)。基期時，受試者皺眉紋嚴重度為 2 分(Neuronox 組 46.48%，對照組 45.21%)或 3 分(Neuronox 組 53.52%，對照組 54.79%)。

表 6、韓國肉毒桿菌素注射使用病史

人口統計資料		Neuronox N = 156 N (%)	對照藥物 N = 157 N (%)
肉毒桿菌素注射病史	是	11 (7.01)	15 (9.55)
	否	146 (92.99)	142 (90.45)
過去 BTX 注射次數	平均值± SD	1.18 ± 0.40	2.93 ± 4.38
與前次 BTX 注射間隔時間(月)	平均值± SD	27.39 ± 25.57	27.38 ± 13.26

兩個 4 單位治療組劑量/注射部位的注射容量為 0.1 mL/注射部位。受試者於 5 個部位進行肌肉內注射，鼻眉肌 1 個部位，皺眉肌各 2 個部位，兩治療組的總劑量均為 20 單位。

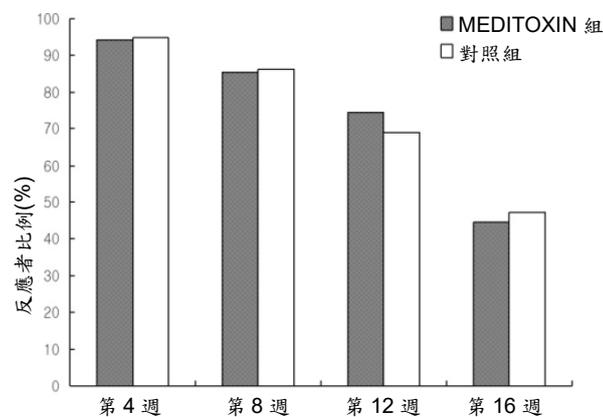
主要療效指標為注射後 4 週試驗主持人對用力皺眉的皺眉紋嚴重度評分結果。針對試驗主持人評分，採用 4 分評分量表(0 = 無，3 = 嚴重)，反應者以嚴重度 0 分或 1 分進行定義。

表 7 為試驗結果。

表 7、用力皺眉的皺眉紋嚴重度試驗主持人評估－韓國反應者比例(嚴重度為零或輕度的受試者%與人數)

週	Neuronox N = 142 N (%)	對照藥物 N = 146 N (%)	差異(95% CI)
4	133 (93.66%)	138 (94.52%)	-0.86 (-6.31, 4.59)

圖 2、用力皺眉的皺眉紋嚴重度試驗主持人評估-反應者比例



#### 14. 包裝/儲存與操作

Neuronox 針劑為無菌、凍晶粉末，包裝於 100 以單位規格的單劑玻璃藥瓶。  
 儲存未開封的 Neuronox 藥瓶應儲存於冰箱內 2° 至 8°C (36° 至 46°F) 最多 36 個月。  
 超過藥瓶上的保存期限後不可使用。備製完成的 Neuronox 可儲存於冰箱內(2° 至 8°C)最多 24 小時 [見用法用量(2.2)]。

#### 15. 病人須知

##### 吞嚥、發音或呼吸困難，或其他異常症狀

建議病人若發生任何異常症狀(吞嚥困難、發音困難或呼吸困難)，或若原有症狀惡化，應通知其醫師或藥劑師[見警語及注意事項(5.2, 5.6)]。

##### 操作機器或車輛的能力

建議病人若失去力氣、肌肉無力、視力模糊、頭暈或眼瞼下垂，應避免開車或參與其他可能具危險性的活動。

##### 眼睛不良反應

告知病人 Neuronox 針劑可能會造成眼部症狀，包括眼睛乾燥、眼睛疼痛、眼睛刺激或光敏感性，或視力改變。告知病人必須向處方開立者通報這些症狀。

製造廠名稱: Medytox Inc.

製造廠廠址: 78 Gangni 1-gil, Ochang-eup, Cheongwon-gu, Cheongju-si,  
Chungcheongbuk-do, Republic of Korea.

藥商名稱: 台灣美德妥股份有限公司

藥商地址: 新北市中和區中正路 880 號 14 樓之 3

優力柔注射劑  
Neuronox Injection

本藥限由醫生使用

衛部菌疫輸字第 001152 號

**警語：毒素作用遠端擴散**

Neuronox 與所有肉毒桿菌毒素產品的效果都有可能從注射部位擴散，造成和肉毒桿菌毒素作用相符的症狀。曾有於注射後數小時至數週內出現這些症狀的通報。症狀可能包括虛弱、肌肉無力、複視、視覺模糊、眼瞼下垂、吞嚥或發聲困難、呼吸困難等。吞嚥困難及呼吸困難可能危及生命，且曾發生死亡案例。有潛在疾病導致可能發生這些症狀的病人須謹慎使用。Neuronox 未核准用於治療皺眉紋以外的病症 [參見警語及注意事項 5.2]

**包裝：200 單位/瓶**

**1. 適應症**

暫時改善因皺眉肌及(或)鼻眉肌活動造成的中度至重度皺眉紋外觀。

**2. 用法用量**

**2.1. 安全使用說明**

Neuronox 注射劑的效價單位對所採用的製備方法及分析分法具有特異性。不可與其他肉毒桿菌毒素產品製劑替換使用，因此 Neuronox 的生物活性單位，不可與以任何其他特定分析法進行評估的其他任何肉毒桿菌毒素產品進行比較或單位轉換。應遵守適應症指定的劑量與投藥建議。

尚未於臨床評估使用 Neuronox 超過每 3 個月一次的安全性及有效性。

Neuronox 的安全且有效使用方法受正確儲存藥品、選擇正確劑量，以及採取正確備製與投藥技巧影響。投予 Neuronox 的醫師必須了解治療部位的相關神經肌肉及結構解剖學，以及因過去手術程序及疾病造成的解剖學變化。

**2.2. 備製與稀釋技巧**

進行注射前，每瓶凍晶 Neuronox 僅可以無菌、不含防腐劑的 0.9% 氯化鈉注射液進行備製。以適當尺寸的針筒抽出正確容量的稀釋液 (見表 1)，再緩慢將稀釋液注入藥瓶內。若無法利用真空將稀釋劑推入藥瓶內，丟棄藥瓶。以旋轉藥瓶的方式輕輕混合 Neuronox 與稀釋液。Neuronox 應於備製後 24 小時內投藥。這段期間，尚未使用的 Neuronox 備製液應儲存於冰箱內 (2° 至 8°C) 最多 24 小時。本品和稀釋液皆不含防腐劑，稀釋後僅供單次抽取，抽取後瓶內剩餘未用的部分應丟棄。

表 1、Neuronox 藥瓶(200 單位)稀釋方法

稀釋液*至 200 單位藥 瓶	取得每 0.1 mL 劑量單位
5 毫升	4.0 單位

\*不含防腐劑的 0.9%氯化鈉注射液

Neuronox 針劑的備製方法為以適當尺寸的無菌針筒，抽出稍微超過預定劑量且正確備製的肉毒桿菌素。針筒連接至適當的注射針頭，並排出針筒內的氣泡。應確認針頭順暢未阻塞。每次使用時，應利用新的無菌針頭與針筒插入藥瓶抽出 Neuronox。

備製完成的 Neuronox 應為透明、無色且無顆粒物質。投藥前以及可清楚看見溶液及容器時，應以目測方式檢查是否含有顆粒物質與變色現象。

### 2.3. 上半臉部紋路

#### 皺眉紋

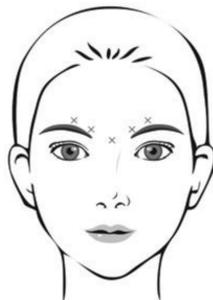
臉部皺眉紋的造成原因為皺眉肌(corrugator muscle)與眼輪匝肌(orbicularis oculi)活動。這些肌肉會將眉毛往內側移動，鼻眉肌 (procerus muscle)與降眉肌(depressor supercilii)會將眉毛往下拉。這會形成皺眉。每個人的肌肉部位、大小及使用狀況差異甚大。

為了降低眼瞼下垂併發症，應遵守下列步驟：

- 避免於提上眼瞼肌(levator palpebrae superioris)附近進行注射，尤其是降眉肌群較大的病人。
- 皺眉肌外側注射位置應在眼窩骨緣(bony supraorbital ridge)上方至少 1 公分。
- 確認注射容量/劑量正確，並儘可能注射最低劑量。
- 不可將毒素注射於眉心(central eyebrow)上方 1 公分內。

於 5 處肌肉內各注射 4 個單位的 Neuronox 備製液，每條皺眉肌各 2 個部位，鼻眉肌 1 個部位，共 20 個單位(見圖 1)。

圖 1、皺眉紋注射部位



### 3. 劑型與單位含量

注射劑：無菌 200 單位凍晶粉末，包裝於單劑玻璃藥瓶，使用前僅可以無菌、不含防腐劑之 0.9%氯化鈉注射液進行備製。

#### 4. 禁忌

##### 4.1. 已知對肉毒桿菌毒素過敏

**Neuronox** 禁止用於對任何肉毒桿菌毒素製劑過敏或對任何配方內成分過敏的病人。

##### 4.2. 注射部位感染

**Neuronox** 禁止用於預定注射部位出現感染時。

#### 5. 警語及注意事項

##### 5.1. 肉毒桿菌毒素產品不可替換使用

**Neuronox** 注射劑的效價單位對所採用的製備方法及分析分法具有特異性。不可與其他肉毒桿菌毒素產品製劑替換使用，因此 **Neuronox** 的生物活性單位，不可與以任何其他特定分析法進行評估的其他任何肉毒桿菌毒素產品進行比較或單位轉換。

##### 5.2. 毒素作用擴散

其他已核准之肉毒桿菌毒素的上市後安全性數據顯示，在某些情況下，肉毒桿菌毒素作用可能會影響局部注射部位以外的地方。其症狀與肉毒桿菌毒素的作用機制相符，且可能包含無力、全身肌肉無力、複視、眼瞼下垂、吞嚥困難、發音困難、構音障礙、尿失禁，以及呼吸困難。曾通報於注射後數小時至數週內出現這些症狀。吞嚥困難與呼吸困難可能危及生命，且曾發生毒素擴散造成死亡的案例。

##### 5.3. 非核准用途之嚴重不良反應

其他肉毒桿菌毒素針劑之治療曾發生嚴重不良反應，包括嚴重無力、吞嚥困難以及吸入性肺炎，其中部分嚴重反應曾造成致命結果。在這些案例中，不良反應不一定與毒素遠端擴散有關，亦可能肇因於注射肉毒桿菌毒素於注射部位及/或周圍結構所造成。在數個案例中，病人原本即患有吞嚥困難或其他重大失能。目前尚未證實以非核准用途使用 **Neuronox** 的安全性及有效性。

##### 5.4. 過敏反應

其他已核准的肉毒桿菌毒素曾通報嚴重及/或立即過敏反應。這些反應包括全身性過敏性反應、血清病、蕁麻疹、軟組織水腫及呼吸困難。若發生這類反應，應停止繼續注射 **Neuronox** 並立刻提供適當藥物治療。

##### 5.5. 心血管系統

投予 **Neuronox** 後曾通報心血管系統不良事件，包括心律不整與高血壓。部分病人有風險因子，包括既有心血管疾病。對既有心血管疾病病人投藥時應小心。

#### 5.6. 對既有神經肌肉疾病的病人，增加其發生具臨床意義的風險

對患有周邊運動神經病變疾病、肌萎縮性脊髓側索硬化症或神經肌肉接合處疾病(例如重肌無力症或 Lambert-Eaton 肌無力症)的病人投予肉毒桿菌毒素時，應小心監測。已知或未發現患有神經肌肉疾病或神經肌肉結合處疾病的病人，因治療劑量之 Neuronox 發生具臨床意義的副作用之風險較高，包括全身肌肉無力、複視、眼瞼下垂、發音困難、構音障礙、嚴重吞嚥困難以及呼吸障礙。

#### 5.7. 注射部位既有狀況

於預定注射部位發炎、眼瞼下垂或欲治療之肌肉嚴重無力或萎縮時進行 Neuronox 治療應特別謹慎。

#### 5.8. 人類白蛋白與病毒疾病傳播

本產品含有白蛋白，這是一種人類血液衍生物。有鑑於有效的捐贈者篩檢及產品製造過程，本產品傳播病毒疾病與變種庫賈氏病 (variant Creutzfeldt-Jakob disease, vCJD) 的風險極低。理論上產品有傳播庫賈氏疾病 (Creutzfeldt-Jakob disease, CJD) 的風險，但若實際具有此風險，其傳播風險也極低。已核准之白蛋白或其他核准產品內的白蛋白均未通報過病毒疾病、CJD 或 vCJD 傳播案例。

### 6. 不良反應

下列 Neuronox 針劑的不良反應於其他標籤段落進行進一步討論：

- 毒素作用擴散[見警語及注意事項(5.2)]
- 未核准用途嚴重不良反應[見警語及注意事項(5.3)]
- 過敏反應[見禁忌(5.1)與警語及注意事項(5.4)]
- 既有神經肌肉疾病的臨床顯著影響風險增加[見警語及注意事項(5.6)]

#### 6.1. 臨床試驗經驗

由於臨床試驗於各種不同條件下進行，因此於其中一項藥物臨床試驗內觀察到的不良反應發生率，無法直接與另一項藥物臨床試驗的發生率進行比較，且可能無法反應臨床實務觀察到的發生率。

整體來說，注射 Neuronox 後第一週內發生的不良反應(通常為短暫性)，可能會維持數個月或更久。藥物注射可能會造成局部疼痛、感染、發炎、觸痛、腫脹、紅斑，以及/或出血/瘀血。接受其他已核准的肉毒桿菌毒素治療後，曾通報與類流感症狀(例如噁心、發燒、肌肉痛)相關的症狀。與針頭有關的疼痛及/或焦慮可能會引發血管迷走神經反應(包括昏厥、低血壓)，且可能需要進行適當藥物治療。

注射肌肉局部無力為肉毒桿菌毒素的預期藥理作用。但毒素擴散可能會導致周圍肌肉無力。

本品僅有單次使用經驗，重複施打之療效與安全性尚未確認。

### 皺眉紋(台灣)

一項隨機分配、雙盲、活性對照、第 3 期臨床試驗中，共納入 136 位 20~65 歲的病人，並接受 20 個單位的 Neuronox 或其他肉毒桿菌毒素治療皺眉紋。Neuronox 組發生至少一件不良事件的病人比例為 46.38%，對照組為 40.30%。

下列為臨床試驗期間發生的藥物不良反應(ADR)：Neuronox 組分別有 1.45% (1/69 位受試者、1 件案例)受試者發生「眼瞼下垂」、「近視」、「注射部位不適」與「頭暈」；對照組分別有 1.49%受試者(1/67 位受試者、1 件案例)發生「眼瞼下垂」與「頭暈」。

表 2、台灣雙盲、活性對照、第 3 期臨床試驗的藥物不良反應

SOC / PT	Neuronox 組 (N = 69)	對照組 (N = 67)
眼睛疾病		
眼瞼下垂	1 (1.45%)	1 (1.49%)
近視	1 (1.45%)	-
一般病情表現和用藥部位病況		
注射部位不適	1 (1.45%)	-
神經系統疾病		
頭暈	1 (1.45%)	1 (1.49%)

### 皺眉紋(韓國)

一項隨機分配、雙盲、活性對照、第 3 期臨床試驗中，共納入 313 位 20~65 歲的病人，並接受 20 個單位的 Neuronox 或其他肉毒桿菌毒素治療皺眉紋。Neuronox 組發生至少一件不良事件的病人比例為 26.92%，對照組為 22.29%。

Neuronox 組最常見的藥物不良反應為眼瞼下垂。表 3 為治療後通報的藥物不良反應。

表 3、韓國雙盲、活性對照、第 3 期臨床試驗的藥物不良反應

SOC / PT	Neuronox 組 (N = 156)	對照組 (N = 157)
眼睛疾病		
眼瞼下垂	5 (3.21%)	3 (1.91%)
結膜炎	1 (0.64%)	-
眼睛乾燥	1 (0.64%)	-
眼外肌病	1 (0.64%)	4 (2.55%)
眼睛疼痛	1 (0.64%)	-
眼瞼疾病	1 (0.64%)	1 (0.64%)
眼瞼水腫	1 (0.64%)	-
視力模糊	1 (0.64%)	-
一般病情表現和用藥部位病況		
注射部位不適	1 (0.64%)	-
注射部位搔癢	1 (0.64%)	-

局部腫脹	1 (0.64%)	1 (0.64%)
臉部水腫	-	1 (0.64%)
皮膚與皮下組織疾病		
眼周水腫	1 (0.64%)	-
搔癢	-	1 (0.64%)
腸胃道疾病		
牙齒敏感	-	1 (0.64%)
感染與寄生蟲		
咽炎	-	1 (0.64%)
肌肉骨骼與結締組織疾病		
脊柱狹窄		- 1 (0.64%)
精神疾病		
失眠	1 (0.64%)	
腎臟與泌尿疾病		
尿道分泌物	1 (0.64%)	
呼吸、胸腔與縱膈疾病		
咳嗽	-	1 (0.64%)
濕咳		1 (0.64%)

## 6.2. 免疫原性

與所有治療蛋白質一樣，本產品可能造成免疫原性。抗體的發生率極為依賴分析的敏感度與特异性。此外，分析法觀察到的陽性抗體發生率(包括中和抗體)可能受多項因子影響，包括分析方法、檢體處理方法、檢體收集時間點、併用藥物以及潛在疾病。基於以上原因，將以下試驗的 Neuronox 抗體發生率與其他試驗或其他產品的抗體發生率進行比較，可能會造成誤導。肉毒桿菌毒素治療可能會導致形成中和抗體，這可能會對毒素的生物活性造成去活性作用，進而降低後續治療的療效。

皺眉紋試驗中，對 100 位接受 Neuronox 或另一種肉毒桿菌毒素的受試者進行免疫原性檢查。所有 100 位於基期(第 1 次回診)接受免疫原性檢查受試者的檢查結果均為陰性。98 位於試驗結束回診(第 5 次回診)接受免疫原性檢查受試者的檢查結果均為陰性，不包含 2 位退出的受試者。

目前無法說明中和抗體形成的關鍵因子。部分試驗結果顯示，肉毒桿菌毒素注射頻率較高或劑量較高的抗體形成發生率可能會增加。可透過儘可能延長注射間隔與注射最低有效劑量，降低抗體形成的可能性。

## 6.3. 上市後經驗

### 皺眉紋

韓國曾對 812 位中度至重度皺眉紋病人進行 4 年上市後監督。結果發現不良事件發生率為 1.6% (13/812, 14 件案例)，其中 0.49% (4/812, 5 件案例)的

案例無法排除藥物為致病原因。頭痛 0.25% (2/812, 2 件案例)、眼睛痛、注射部位搔癢、注射部位皮疹 0.12% (1/812, 1 件案例)為通報之不良反應。未通報嚴重不良事件或嚴重不良反應。

非預期不良事件發生率為 0.74% (6/812, 6 件案例): 乾癬、帶狀皰疹、咳嗽、注射部位皮疹、靜脈炎、消化性潰瘍 0.12% (1/812, 1 件案例)。非預期不良反應發生率為 0.12% (1/812, 1 件案例): 注射部位皮疹 0.12% (1/812, 1 件案例)。未通報嚴重非預期不良事件或可疑非預期嚴重不良反應。

將本藥物的上市後監督安全性數據及自發案例通報，與所有韓國核准上市藥物的其他安全性數據進行比較，以評估與所有其他藥物數據的統計相關性。未有較多不良事件被通報。

## 7. 藥物交互作用

目前未進行 Neuronox 針劑的正式藥物交互作用試驗。基於可能存在的風險，有必要考量某些藥物交互作用的可能性。

7.1. 氨基糖苷類抗生素(Aminoglycosides)與其他干擾神經肌肉傳導作用的藥物應謹慎併用 Neuronox 與 aminoglycosides 類抗生素或其他干擾神經肌肉傳導作用的藥物(例如:箭毒類神經肌肉阻斷劑, curare-like compounds), 因為可能會強化毒素作用。

### 7.2. 抗膽鹼藥物

於注射 Neuronox 後使用抗膽鹼藥物可能會強化全身性抗膽鹼作用。

### 7.3. 其他肉毒桿菌毒素產品

目前並不清楚同時或於數個月內投予不同肉毒桿菌神經毒素產品的效果。於前次注射肉毒桿菌毒素的作用消退前, 投予另一種肉毒桿菌毒素可能會導致嚴重神經肌肉無力惡化。

### 7.4. 肌肉鬆弛劑

於注射 Neuronox 前或後使用肌肉鬆弛劑可能會導致嚴重無力惡化。

## 8. 用於特定族群

### 8.1. 懷孕

#### 風險摘要

目前無有關懷孕女性使用 Neuronox 之發育風險的相關試驗或適當上市後監督數據。在其他已核准的肉毒桿菌毒素動物試驗中, 於懷孕期間投予臨床相關劑量之肉毒桿菌毒素, 會對胎兒生長造成不良作用(胎兒體重下降及骨骼骨化), 而此為母體毒性所引起。

#### 數據

#### 動物數據

於器官形成期(孕期第 6 及 13 天)對懷孕大鼠進行兩次 Neuronox (4、8、12 單位/kg)肌肉注射時, 於 12 單位/kg 以上劑量觀察到胎兒體重與胎盤重量下降, 但未觀察到胎兒輪廓異常。

## 8.2. 授乳

### 風險摘要

目前無有關 Neuronox 分泌至人類或動物乳汁、對哺乳嬰兒影響、或對泌乳量影響的資料。應同時考量哺乳的發育及健康優點，與母親對 Neuronox 的臨床需求，以及 Neuronox 或既有母體狀況對哺乳嬰兒的任何潛在不良影響。

## 8.3. 用於兒童

### 皺眉紋

目前尚未證實用於 20 歲以下兒童病人的安全性與療效。

## 8.4. 用於老年人

老年病人的臨床證據不足。

## 9. 用藥過量

注射過量 Neuronox 針劑可能會造成神經肌肉無力與各種症狀。

注射後可能不會立刻發生用藥過量的症狀。若不小心注射或口服本產品，或懷疑用藥過量，應對病人進行數週醫療監測，觀察是否出現全身肌肉無力的徵兆及症狀，這可能發生於注射部位附近或遠處[見注意事項(6.2, 6.6)]。這些病人應接受進一步醫療評估並立即提供適當藥物治療，這可能包括住院。

若口咽及食道的肌肉組織受到影響，可能會發生吸入(aspiration)現象，引發吸入性肺炎。若呼吸肌肉癱瘓或嚴重無力，可能必須進行插管與輔助呼吸直到肌肉復原為止。支持照護可能包含需進行氣管切開術及/或延長使用機械式呼吸輔助，以及其他一般支持照護。

若發生藥物過量，肉毒桿菌毒素的抗毒素無法立即逆轉在投予抗毒素時已發生的肉毒桿菌毒素作用。

## 10. 說明

Neuronox 為無菌、凍晶、純化 A 型肉毒桿菌毒素，由 A 型肉毒桿菌霍爾株發酵所製成，用於肌肉內、膀胱內以及皮內注射用途。本產品透過透析與一系列酸沉澱作用純化，取得含有神經毒素與多種輔助蛋白的複合物。

一單位(U)Neuronox 相當於小鼠腹腔注射，所得致死劑量中間計算值(LD50)。

每瓶 Neuronox 針劑含無菌、真空乾燥且不含防腐劑 200 單位 A 型肉毒桿菌神經毒素複合物、1 mg 人類血清白蛋白以及 1.8 mg 氯化鈉。

## 11. 臨床藥理學

### 11.1. 作用機制

Neuronox 可阻斷神經肌肉傳導作用，透過與運動或自律神經末梢的接受器位置結合，進入神經末梢並抑制釋放乙醯膽鹼。此抑制作用發生於神經毒素剪斷 SNAP-25 時，這是神經末端內囊泡成功對接與釋放乙醯膽鹼的關鍵蛋白質。於肌肉內注射治療劑量時，Neuronox 會對肌肉造成部分化學性去神經效應，局部降低肌肉活動。此外，肌肉可能會萎縮、可能發生軸突生長，也可能形成接

合處外乙醯膽鹼受體。證據顯示可能會出現肌肉神經再極化，因此可逐漸逆轉 Neuronox 造成的肌肉去神經效應。

皮內注射時，Neuronox 會導致汗腺產生暫時性的化學性去神經效應，局部降低出汗狀況。

進行膀胱內注射後，Neuronox 會透過抑制乙醯膽鹼釋放，影響逼尿肌活動的傳出路徑。

## 11.2. 藥物藥效學

目前未進行 Neuronox 針劑的正式藥物藥效學試驗。

## 11.3. 藥物動力學

使用目前的分析技術無法於肌肉內注射建議劑量後，偵測周邊血液內的 Neuronox。

## 12. 非臨床毒理學

### 12.1. 致癌性、致突變性、生育力損害

#### 致癌性

目前尚未進行相關試驗評估 Neuronox 的致癌性。

#### 致突變性

目前尚未進行 Neuronox 的基因毒性試驗。

#### 生育力損害

在一項以大鼠所進行的生育力及早期胚胎發育研究中，於公鼠交配前 9 週和母鼠交配前 2 週開始分別以每三週和每兩週肌肉注射一劑的方式投與 5 劑和 2 劑的 Neuronox(4、8 或 12 單位/kg)。結果並未發現明顯的交配能力或生育力方面的影響。

## 13. 臨床試驗

### 13.1. 皺眉紋(台灣)

於台灣進行相同設計的隨機分配、多中心、雙盲、活性對照、第 3 期試驗，評估 Neuronox 用於短暫改善中度至重度臉部皺眉紋外觀效果。試驗納入用力皺眉時皺眉紋至少為中度嚴重程度的成人病人(20 至 65 歲)。受試者若有臉部神經癱瘓或眼瞼下垂症狀病史、曾治療眉間部位(包括額頭)，例如臉部拉皮與永久性植入物或有疤痕，導致可能影響治療結果，則不得參與試驗。無法以物理方法達到皺眉紋顯著改善效果的病人，亦不得參與試驗，因為即使用手也無法撫平紋路。

受試者接受單次 Neuronox (N = 65)或對照肉毒桿菌素(N = 66)治療。Neuronox 組的中位數年齡為 49 歲，對照組為 47 歲。大部分受試者為女性(Neuronox 組 78.46%、對照組 81.82%)。基期時，受試者皺眉紋嚴重度為 2 分(Neuronox 組 52.31%，對照組 50.00%)或 3 分(Neuronox 組 47.69%，對照組 50.00%)。

兩個 4 單位治療組劑量/注射部位的注射容量為 0.1 mL/注射部位。受試者於 5 個部位進行肌肉內注射，鼻眉肌 1 個部位，皺眉肌各 2 個部位，兩治療組的總

劑量均為 20 單位。

主要療效指標為注射後 4 週試驗主持人對用力皺眉的皺眉紋嚴重度評分結果。針對試驗主持人評分，採用 4 分評分量表(0 = 無，3 = 嚴重)，反應者以嚴重度 0 分或 1 分進行定義。表 5 為試驗結果。

表 5、用力皺眉的皺眉紋嚴重度試驗主持人評估—台灣反應者比例(嚴重度為零或輕度的受試者%與人數)

週	Neuronox N = 62 N (%)	對照藥物 N = 63 N (%)	差異(95% CI)
4	55 (88.71%)	58 (92.06%)	-3.35 (-13.68, 6.97)

### 13.2. 皺眉紋(韓國)

於韓國進行相同設計的隨機分配、多中心、雙盲、活性對照、第 3 期試驗，評估 Neuronox 用於短暫改善中度至重度臉部皺眉紋外觀效果。試驗納入用力皺眉時皺眉紋至少為中度嚴重程度的成人病人(20 至 65 歲)。受試者若有臉部神經癱瘓或眼瞼下垂症狀病史、曾治療眉間部位(包括額頭)，例如臉部拉皮與永久性植入物或有疤痕，導致可能影響治療結果，則不得參與試驗。無法以物理方法達到皺眉紋顯著改善效果的病人，亦不得參與試驗，因為即使用手也無法撫平紋路。服用抗凝血劑的病人將排出試驗並且應小心注射。

受試者接受單次 Neuronox (N = 156)或對照肉毒桿菌素(N = 157)治療。Neuronox 組的中位數年齡為 49 歲，對照組為 48 歲。大部分受試者為女性(Neuronox 組 85.99%、對照組 78.98%)。基期時，受試者皺眉紋嚴重度為 2 分(Neuronox 組 46.48%，對照組 45.21%)或 3 分(Neuronox 組 53.52%，對照組 54.79%)。

表 6、韓國肉毒桿菌毒素注射使用病史

人口統計資料		Neuronox N = 156 N (%)	對照藥物 N = 157 N (%)
肉毒桿菌毒素注射病史	是	11 (7.01)	15 (9.55)
	否	146 (92.99)	142 (90.45)
過去 BTX 注射次數	平均值± SD	1.18 ± 0.40	2.93 ± 4.38
與前次 BTX 注射間隔時間(月)	平均值± SD	27.39 ± 25.57	27.38 ± 13.26

兩個 4 單位治療組劑量/注射部位的注射容量為 0.1 mL/注射部位。受試者於 5 個部位進行肌肉內注射，鼻眉肌 1 個部位，皺眉肌各 2 個部位，兩治療組的總劑量均為 20 單位。

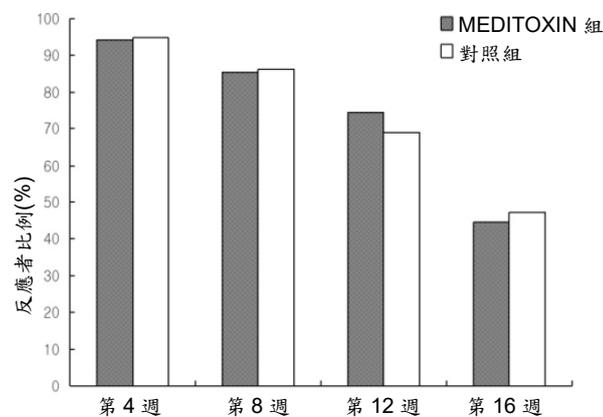
主要療效指標為注射後 4 週試驗主持人對用力皺眉的皺眉紋嚴重度評分結果。針對試驗主持人評分，採用 4 分評分量表(0 = 無，3 = 嚴重)，反應者以嚴重度 0 分或 1 分進行定義。

表 7 為試驗結果。

表 7、用力皺眉的皺眉紋嚴重度試驗主持人評估－韓國反應者比例(嚴重度為零或輕度的受試者%與人數)

週	Neuronox N = 142 N (%)	對照藥物 N = 146 N (%)	差異(95% CI)
4	133 (93.66%)	138 (94.52%)	-0.86 (-6.31, 4.59)

圖 2、用力皺眉的皺眉紋嚴重度試驗主持人評估-反應者比例



#### 14. 包裝/儲存與操作

Neuronox 針劑為無菌、凍晶粉末，包裝於 200 以單位規格的單劑玻璃藥瓶。  
 儲存未開封的 Neuronox 藥瓶應儲存於冰箱內 2° 至 8°C (36° 至 46°F) 最多 36 個月。  
 超過藥瓶上的保存期限後不可使用。備製完成的 Neuronox 可儲存於冰箱內(2° 至 8°C) 最多 24 小時 [見用法用量(2.2)]。

#### 15. 病人須知

##### 吞嚥、發音或呼吸困難，或其他異常症狀

建議病人若發生任何異常症狀(吞嚥困難、發音困難或呼吸困難)，或若原有症狀惡化，應通知其醫師或藥劑師[見警語及注意事項(5.2, 5.6)]。

##### 操作機器或車輛的能力

建議病人若失去力氣、肌肉無力、視力模糊、頭暈或眼瞼下垂，應避免開車或參與其他可能具危險性的活動。

##### 眼睛不良反應

告知病人 Neuronox 針劑可能會造成眼部症狀，包括眼睛乾燥、眼睛疼痛、眼睛刺激或光敏感性，或視力改變。告知病人必須向處方開立者通報這些症狀。

製造廠名稱: Medytox Inc.

製造廠廠址: 78 Gangni 1-gil, Ochang-eup, Cheongwon-gu, Cheongju-si,  
Chungcheongbuk-do, Republic of Korea.

藥商名稱: 台灣美德妥股份有限公司

藥商地址: 新北市中和區中正路 880 號 14 樓之 3